Untersuchungen über den Einfluß von Cortison und Thyroxin auf die Resorption von Glucose und Fructose bei der Ratte

Manfred Haslbeck

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548301_0073

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON CORTISON UND THYROXIN AUF DIE RESORPTION VON GLUCOSE UND FRUCTOSE BEI DER RATTE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Haslbeck

München 1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. Mehnert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. R. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1964

INALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	5
II.	MATERIAL UND METHODIK	7
	A. Prüfung der Resorption mit Hilfe der Schlundsondentechnik	8
	B. Prüfung der Resorption mit Hilfe der Technik der Darmperfusion	11
	C. Stoffwechseluntersuchungen unter Einfluß von Cortison und Thyroxin	12
	a. Untersuchungen an nüchternen Ratten	12
	b. Untersuchungen während der Darmperfusion von Glucose und Fructose	12
III.	ERGEBNISSE	14
IV.	DISKUSSION	27
	A. Besprechung der nach Verabreichung von Cortison erzielten Ergebnisse	27
	B. Besprechung der nach Verabreichung von Thyroxin erzielten Ergebnisse	43
V.	ZUSAMMENFASSUNG	50
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	53

I. EINLEITUNG

Von verschiedenen Autoren wurde über die Beeinflussung der Resorption durch Hormone berichtet (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 16, 17, 26, 42, 58). Im Vordergrund standen dabei Untersuchungen zur Förderung der Zuckerresorption durch Thyroxin, das nach allgemeiner Ansicht die Glucoseaufnahme aus dem Darm beschleunigt. Das Schilddrüsenhormon sowie das Cortison sind für die Fragestellung von besonderem Interesse, da beide die diabetische Stoffwechsellage nachteilig beeinflussen (4, 9, 11, 22, 23, 24, 25, 32, 33, 49, 53, 60) und hierfür ein resorptionsfördernder Effekt auf die Glucose möglicherweise mitverantwortlich sein könnte.

In zahlreichen Arbeiten wurde die diabetogene Wirkung von Extrakten und später von synthetischen Hormonen der Nebennierenrinde beschrieben, die sich in Hyperglykämie, Glykosurie, Vermehrung des Leberglykogens und in der negativen Stickstoffbilanz äußert. Long und Lukens (33) waren die ersten, die eindeutig zeigen konnten, daß sich nach Entfernung der Nebenniere die diabetische Stoffwechsellage verbessert. Die Glykosurie nahm ab, und es ergab sich eine wesentlich höhere Insulinempfindlichkeit. Dies ließ sich auch bei Patienten mit gleichzeitig bestehendem Morbus Addison und Diabetes mellitus bestätigen. Long und Mitarbeiter (34) beobachteten dann, daß Cortison bei teilweise pankreatektomierten Ratten die Glykosurie verstärkt. Wenig später berichtete Ingle (24), daß er bei stoffwechselgesunden Ratten nach Cortisongaben eine Glykosurie gefunden habe. Beobachtungen nach Cortison- oder ACTH-Applikation an Menschen ergaben ebenfalls häufig Hyperglykämien, Glykosurien und eine verminderte Kohlenhydrattoleranz.

Gyökössy und Kertai (17, 26) untersuchten die Wirkung des Cortisons auf die Glucoseresorption an normalen und an adrenalektomierten Ratten, während Capelli (5, 6, 7) die Glucoseresorption als Test für

die Hemmwirkung des Cortisons auf die Nebennierenrinde ausarbeitete und außerdem die restituierende Wirkung auf die Glucoseresorption an adrenalektomierten Ratten beschrieb.

Vidal-Sevilla (58, 59) veröffentlichte Resorptionsprüfungen, die mit einer besonderen Methodik an adrenalektomierten und normalen Ratten durchgeführt worden waren. Die genannten Autoren fanden je nach Art der Versuchsanordnung einen fördernden, hemmenden, oder keinen messbaren Einfluß des Steroids auf die Resorption.

Auch durch das Schilddrüsenhormon kann man im Experiment eine diabetische Stoffwechsellage erzeugen. Es gelang, an teilweise pankreatektomierten Hunden durch hohe Dosen von Thyroxin einen Diabetes mellitus zu erzeugen. Außerdem sollen bei Patienten mit Thyreotoxikose oder Morbus Basedow Hyperglykämie und Glykosurie gehäuft vorkommen. Wichtig erscheint dabei immer eine Erschöpfung oder Schädigung der Betazellen des Pankreas, sei es durch teilweise Pakreatektomie oder durch Behandlung mit Hypophysenextrakten oder Alloxan. Der Einfluß des Thyroxins wurde vor allem auf die Resorption von Galaktose, Glucose und Xylose geprüft. Moseley (42) untersuchte die Galaktoseresorption an gesunden Versuchspersonen und an Patienten mit Thyreotoxikose; Grauer (16) prüfte die Resorption dieses Zuckers an Hunden. Die heutige Ansicht über den resorptionsfördernden Effekt des Thyroxins auf die Glucose begründet sich vor allem auf die Arbeiten von Althausen (1, 2), der zeigen könnte, daß das Hormon auch die Resorption von Galaktose, Xylose und von Oleinsäure verstärkt.

Aufgabe dieser Arbeit sollte sein, bei Ratten mit Hilfe einer neuartigen, von Mehnert und Förster (38) entwickelten Methode, die Resorption von Glucose und Fructose unter dem Einfluß von Cortison und Thyroxin zu prüfen. Neben der Glucose wurde der Fruchtzucker deshalb gewählt, weil er eine teilweise insulinunabhängige Verwertung erfährt, und weil deswegen auch an eine unterschiedliche Beeinflussung der Resorption

im Vergleich zu Glucose zu denken war. Diese Möglichkeit war gegeben, da Untersuchungen von Papastavrou (45) gezeigt hatten, daß alloxandiabetische Ratten zwar Glucose, nicht aber Fructose schneller resorbieren als Normaltiere.

Diese Prüfung war auch deswegen erwünscht, weil mit Hilfe des erwähnten neuartigen Verfahrens Aussagemöglichkeiten gegeben sind, wie sie bei Verwendung älterer Methoden nicht bestanden hatten; insbesondere war es möglich, die Ergebnisse der vorhergehenden Resorptionsprüfungen mit den Resultaten jener Arbeiten zu vergleichen, die in jüngster Zeit vom gleichen Arbeitskreis mit der gleichen Methode durchgeführt worden waren und die eine Vielzahl von Resorptionsprüfungen der wichtigsten Zucker und Zuckeralkohole einbezogen hatten.

II. MATERIAL UND METHODIK

Wir verwendeten zu den Versuchen Albino-Ratten männlichen Geschlechts von 170 - 210 g Gewicht, die mit einer Standardkost gefüttert worden waren, die aus Brot, Salatblättern und Fischmehl bestand. Die Hormone Cortison "Ciba" und Thyroxin "Roche" wurden den Ratten jeweils sieben Tage vor Versuchsbeginn im Abstand von 24 Stunden subcutan injiziert. Cortison in Mikrokristallsuspension wurde täglich zu 5 mg in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung gegeben. Chemisch handelt es sich dabei um Δ 4 - Pregnen - 3, 11, 20 - trion - 17α - 21 - diol (11 - dehydro - 17 - hydrocortison) in der Literatur allgemein als Cortison oder Compound E Kendall bekannt (36). Thyroxin erhielten die Ratten

täglich zu 1/10 mg in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung. Chemisch enthält die Verbindung DL - β - (3,5 - Dijod - 4 - [3'5' - dijod - 4' - hydroxy - phenoxy] - phenyl) - α - aminopropionsäure. Der Jodgehalt beträgt 65 %. Dieses als Tetrajodthyronin oder kurz T_4 bezeichnete Hormon wird heute allgemein als Speicher- und Transportform der Thyreoideahormone betrachtet.

24 Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere keine Nahrung mehr und wurden in Einzelkäfige gesetzt, deren Bodengitter eine Maschenweite von 1 cm haben, um zu verhindern, daß sie ihren eigenen Kot fressen. Es wurde dadurch ein weitgehend kotfreier Dünndarm zu den Hauptversuchen erhalten.

A. Prüfung der Resorption mit Hilfe der Schlundsondentechnik

Bei Versuchsbeginn bekamen die Ratten nach einem leichten Aetherrausch 1,3 ml Versuchslösung per Schlundsonde in den Magen infundiert. Die Lösungen erhielten 10 % Kollidon (Polyvinylpyrrolidon, durchschnittliches Molekulargewicht 30 000), ferner 50 % Glucose oder 30 % Fructose. 15, 30 oder 60 Minuten nach der Sondierung wurden die Tiere durch Aether getötet, das Abdomen eröffnet, der Magen-Darm-Trakt am Übergang ins Coecum, am Polyrus und an der Cardia abgebunden, sodann vorsichtig herausgelöst, in Eiswasser abgekühlt und gewaschen und schließlich in Segmente aufgeteilt. Der Darm der nach 15 bis 30 Minuten getöteten Ratten wurde in drei Abschnitte aufgeteilt und zwar wurden nach 1/10 und 3/10 des Dünndarms von cranial nach caudal doppelte Ligaturen gelegt und dann die Segmente abgetrennt. Man erhielt damit eine Unterteilung in 1/10, 2/10 und 7/10 der Länge des Darms. Bei den 60-Minuten Ratten erfolgte die Teilung in vier Abschnitte (2/10, 2/10, 2/10, 4/10). Die Versuchszeit wurde vom Augenblick der Sondierung an gerechnet.

90 Sekunden vorher wurden die Ratten mit Aether betäubt. Zur Versuchszeit addieren sich noch weitere drei Minuten bis der Darm herausgelöst war. Durch sofortiges Abkühlen in Eiswasser wurde die mögliche geringe Resorption in diesem Zeitraum praktisch verhindert. Nach der Segmentierung wurden die einzelnen Abschnitte, einschließlich Magen, aufgeschnitten und, je nach der zu erwartenden Konzentration der Versuchslösungen, in 10, 20 oder 40 ml eisgekühltem aqua destillata ausgewaschen. Bei einem Teil der nach 60 Minuten getöteten Ratten erfolgte auch die Untersuchung des Dickdarms, doch konnte nur vereinzelt Kollidon in geringer Menge nachgewiesen werden.

Nachweis des Kollidons modifiziert
nach Schubert (52)

2 ml Darminhalt werden mit aqua destillata auf 3 ml aufgefüllt, zur Ausfällung des Eiweißes mit 10 %iger Kupfersulfatlösung versetzt und im siedenden Wasserbad 2 Minuten erhitzt. Nach Abkühlung wird das Kupfersulfat durch kräftiges Schütteln mit 1 ml 10,6 %iger Kaliumferrocyanidlösung ausgefällt. Nach dem Zentrifugieren werden 1 oder 2 ml des Überstandes mit 5 ml Jod-Jodkalilösung versetzt (0,03 mol KJ : 0,01 mol Jod-Sublimat). Bei Anwesenheit von Kollidon kommt es zu einer Farbvertiefung unter Bildung eines Kollidon-Jod-Komplexes. Diese Komplexverbindung fällt mit 5 ml 10 %iger Salzsäure aus, wird zentrifugiert und der Überstand abgegossen. Der Niederschlag ist in 25 ml Methylalkohol gut lösbar. Je nach Kollidonkonzentration ergeben sich verschiedene Farbintensitäten, die am Photometer Eppendorf bei 436 mμ abgelesen werden. Diese Wellenlänge erwies sich, obwohl sie am Rande des bei 358 m bestehenden Maximums liegt als die Günstigste, da sie den Vorteil eines größeren Meßbereiches zeigt. Es muß sofort abgelesen werden, da die Farbintensität des Kollidonjodkomplexes bei längerem Stehen abfällt.

Die so erhaltenen Werte werden mit einer Eichkurve verglichen. Bei der Methode der Darmperfusion (siehe B) erfolgt der Kollidonnachweis in gleicher Weise, nur wurde mit Rücksicht auf den anderen Prozentgehalt der Untersuchungslösung eine Verdünnung von 1 : 12,5 angewandt und 3 ml zum Test eingesetzt.

Nachweis der Prüfsubstanzen

Enteiweißung:

1 ml des Darmextraktes werden je nach der zu erwartenden Konzentration mit 5 oder 10 ml 3,6 % iger bzw. 6 % iger Perchlorsäure versetzt. Nach kräftigem Durchschütteln wird zentrifugiert und vom Überstand bei den hier verwendeten hohen Zuckerkonzentrationen 0,1 ml für den Nachweis abpipettiert.

Nachweis der Glucose:

Der Nachweis erfolgt nach der von Keilin und Hartree (27) entwickelten und von Teller (54) und Keston (28) verbesserten Methode (Boehringer-Testverfahren). Dieser Fermentnachweis beruht auf der von der Glucoseoxydase katalysierten Oxydation der Glucose zu Glucuronsäure, wobei Wasserstoffperoxyd entsteht, das in Anwesenheit von Peroxydase O - Dianisidinhydrochlorid zu einem rotbraunen Farbstoff oxydiert. Die Konzentration dieses Farbstoffes, der bei 436 mμ im Photometer Eppendorf gemessen wird, erlaubt eine quantitative Bestimmung der Glucose. Zum Test werden 0,1 ml enteiweißte Untersuchungsflüssigkeit auf 10 ml Glucosereagens verwendet.

Nachweis der Fructose:

Der Nachweis erfolgte nach Roe (18, 47). 0,1 ml enteiweißte Untersuchungsflüssigkeit werden in 1 ml aqua destillata pipettiert, mit 3 ml 30 % iger Salzsäure angesäuert und mit 1 ml 0,1 % iger alkoholischer Resorcinlösung versetzt. Nach achtminütigem Erhitzen im Wasserbad von 80 Grad wird abgekühlt und sofort bei 546 mμ kolorimetriert.

Bei der Methode der Darmperfusion (siehe B) mußten die Nachweise für Glucose und Fructose hinsichtlich der erforderlichen Verdünnung abgeändert werden, um im Meßbereich des Photometers zu bleiben.

B. Prüfung der Resorption mit Hilfe der Technik der Darmperfusion

Um zu einigen während der unter A beschriebenen Experimente auftretenden Fragen (siehe Diskussion) und zu den mit anderen Methoden in der Literatur gefundenen Ergebnissen Stellung nehmen zu können, erwies es sich als nötig, zusätzliche Versuche durchzuführen. Es wurde dabei eine ebenfalls neuartige, von Förster und Mehnert (14) beschriebene Methodik angewandt. Die Ratten werden nach der schon oben beschriebenen Vorbehandlung, nach ebenfalls 24-stündigem Hungern und nach vorhergehender Urethannarkose laparotomiert; dann werden Sonden in das Duodenum und in den unteren Teil des Dünndarms eingeführt und fest eingebunden. Dadurch wird es möglich, unter Umgehung des Magens, Zuckerlösungen direkt in den Darm einzuleiten und mittels einer Pumpe kontinuierlich zu perfundieren. Es wurden bei den mit Cortison oder Thyroxin vorbehandelten Ratten Untersuchungslösungen von 1 % Glucose und 2 % Kollidon, ferner 1 % Fructose und 2 % Kollidon in einer Menge von 60 ml verwendet. Die über eine Stunde perfundierten Zuckerlösungen wurden vor Einleitung in das Abdomen der Ratte während der ganzen Perfusionsdauer mit einem Thermostaten auf Körpertemperatur gehalten. Außer diesen Konzentrationen wurde die Resorption von Lösungen mit 5 % Glucose und 2 % Kollidon sowie 5 % Fructose und 2 % Kollidon ebenfalls in einer Menge von 60 ml über eine Stunde untersucht. Prüfsubstanzen (Glucose und Fructose) sowie Kontrollsubstanz (Kollidon) wurden mit den unter A angegebenen Methoden bestimmt.

C. Stoffwechseluntersuchungen unter Einfluß von Cortison und Thyroxin.

a. Untersuchungen an nüchternen Ratten

Zur Beurteilung der Stoffwechsellage wurde bei 11 Ratten acht Tage lang der Nüchternwert der Blutglucose bestimmt. Die Tiere wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe I: 4 Ratten, die Cortison erhielten (Dosierung s.o.)
Gruppe II: 4 Ratten, die Thyroxin erhielten (Dosierung s.o.)
Gruppe III: 3 Kontrollratten

0,05 ml Blut wurde allen Ratten täglich, nach etwa zwölfstündigem Fasten aus der Schwanzvene entnommen, mit 1 ml 3,6 %iger Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert. In 0,5 ml Testflüssigkeit wurde dann nach der enzymatischen Methode von Keilin und Hartree (s.o.) die Blutglucose bestimmt.

b. Untersuchungen während der Dauerperfusion von Glucose und Fructose.

Um während des Verlaufes der Zuckerbelastung bei der Perfusion Aufschluß über das Verhalten von Glucose und Fructose im Blut zu gewinnen, wurden im Abstand von 15 Minuten bei Perfusion der oben angegebenen Zuckerlösungen bei insgesamt 71 Ratten die jeweiligen Blutglucose- und Blutfructosewerte nach folgenden Methoden bestimmt:

1. Bei Perfusion von Glucoselösungen wurden zur Bestimmung der Blutglucose wiederum die enzymatischen Methoden nach Keilin und Hartree angewandt (s.o.), wobei die in 0,5 ml der enteiweißten Testflüssigkeit enthaltene Glucose mit 10 ml Glucosereagens quantitativ bestimmt wurde.
2. Um die Zusammenhänge zwischen Glucose- und Fructosestoffwechsel (13) auch unter dem Einfluß der beiden Hormone Cortison und Thyro-

xin während der Perfusion von Fructose zu untersuchen, wurden nach einer anderen enzymatischen Methode Glucose und Fructose im Blut zugleich bestimmt. Die Methode lehnt sich an Angaben von Slein, G. T. Cori und C. F. Cori (51) (Boehringer-Testverfahren) an, die zum Nachweis der Fructose nach Schmidt (50) erweitert wurde. Die Bestimmung erfolgt in der Weise, daß nach Zugabe von Hexokinase (HK) sowohl Glucose als auch Fructose in Gegenwart von ATP phosphoriliert werden.

$$\text{Glucose} + \text{Fructose} + \text{ATP} \xrightarrow[\text{Mg}^{++},\,\text{K}^{+}]{\text{HK}} \text{Glucose - 6 - Phosphat} + \text{Fructose - 6 - Phosphat} + \text{ADP}$$

In Gegenwart von Glucose - 6 - Phosphatdehydrogenase (G - 6 - PDH) läuft zunächst folgende Reaktion ab:

$$\text{Glucose-6-phosphat} + \text{TPN} \rightleftharpoons \text{6-Phosphogluconat} + \text{TPNH} + \text{H}^{+}$$

TPNH ist in diesem System Meßgröße und auf Grund seiner Absorption bei 340 bzw. 366 mμ leicht zu bestimmen. Die in der Testflüssigkeit (0,1 ml Blut mit 1 ml 3,6 Perchlorsäure enteiweißt) gleichzeitig vorhandene Fructose wird durch ATP in Fructose-6-phosphat übergeführt. Nach Stillstand der mit Hexokinase und G-6-PDH gestarteten Bestimmung der Glucose, die gegebenenfalls noch extrapoliert werden muß, wird durch Zugabe von Phosphoglucoseisomerase (PGI) in einem zweiten Enzymschritt folgende Reaktion gestartet:

$$\text{Fructose-6-phosphat} \xrightleftharpoons{\text{PGI}} \text{Glucose-6-phosphat}$$

Das in der Untersuchungslösung vorhandene Fructose-6-phosphat wird also ebenfalls unter Freisetzung von TPNH über Glucose-6-phosphat in 6-Phosphogluconat übergeführt. Das TPNH ist durch seine Absorption bei 340 bzw. 366 mμ wieder meßbar. Da beide Reaktionen genau stöchiometrisch verlaufen, kann aus den so erhaltenen Extinktionsdifferenzen die Glucose- und Fructosemenge berechnet werden.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind aus den folgenden 10 Tabellen und Abbildungen zu ersehen.

Folgende Abkürzungen gelten für die nachstehenden Tabellen:

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

$s_{\bar{x}}$ = Streuung

$2s_{\bar{x}}$ = Signifikanz

n = Anzahl der bei den einzelnen Versuchsreihen verwendeten Ratten

TABELLE I

Übersichtstabelle über die Zahl der bei den Resorptionsprüfungen verwendeten Ratten (Erklärung siehe Material und Methodik).

Gesamtzahl der Versuchstiere: 211

Resorptionsprüfung mit der Schlundsondentechnik

		15 min	30 min	60 min
Glucose Cortison	50 %	11	11	12
Glucose Thyroxin	50 %	9	10	10
Fructose Cortison	30 %	10	10	11
Thyroxin	30 %	7	10	11

Resorptionsprüfung mit der Technik der Darmperfusion

		Cortison	Thyroxin
Glucose	1 %	10	9
Fructose	1 %	12	7
Glucose	5 %	13	11
Fructose	5 %	8	10

TABELLE II

Die Resorption verschiedener Glucose- und Fructoselösungen aus dem Dünndarm der Ratte unter dem Einfluß von Cortison und Thyroxin, bestimmt mit der Technik der Schlundsonde.

Prüfsubstanz		Resorptionsdauer: 15 min				Resorptionsdauer: 30 min				Resorptionsdauer: 60 min,			
Konzentration		$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	$2s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	$2s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	$2s_{\bar{x}}$
Glucose 50 %	Darmangebot	142,8 mg	41,95	18,76		186,7 mg	35,15	10,69		306,8 mg	52,6	15,89	
x) Kontrolle	davon resor-	75,1 mg	10,55	4,72	11,58	138,2 mg	18,15	5,46	11,89	270,0 mg	48,6	14,68	31,93
650 mg in 1,3 ml	biert	(52,7 %)			n = 6	(74 %)			n =12	(88,0 %)			n =12
Glucose 50 %	Darmangebot	166,5 mg	62,85	19,88		197,9 mg	43,8	13,85		357,6 mg	75,87	22,87	
Cortison	davon resor-	116,8 mg	26,95	8,52	18,77	169,8 mg	39,69	12,55	27,64	336,15mg	75,9	22,88	49,38
650 mg in 1,3 ml	biert	(70,1 %)			n =11	(85,7 %)			n =11	(91,2 %)			n =12
Glucose 50 %	Darmangebot	168,05mg	69,41	24,54		265,15mg	61,89	19,57		321,67mg	82,6	27,36	
Thyroxin	davon resor-	111,5 mg	48,57	17,17	38,81	196,55mg	55,5	17,55	39,12	296,75mg	76,77	25,59	56,98
650 mg in 1,3 ml	biert	(66,8 %)			n = 9	(74,1 %)			n =10	(92,2 %)			n =10
Fructose 30 %	Darmangebot	89,9 mg	27,45	12,24		125,9 mg	32,19	10,41		202,9 mg	57,84	17,43	
x) Kontrolle	davon resor-	32,7 mg	3,63	1,62	4,97	65,5 mg	20,73	6,57	14,48	124,9 mg	30,09	9,06	19,70
390 mg in 1,3 ml	biert	(36,4 %)			n =6	(52,10 %)			n =11	(61,4 %)			n =12
Fructose 30 %	Darmangebot	123,27mg	37,64	12,55		114,63mg	22,13	7,38		204,06mg	51,93	16,23	
Cortison	davon resor-	59,28mg	15,70	5,2	11,59	82,98mg	24,21	8,7	19,40	179,13mg	47,52	15,03	33,18
390 mg in 1,3 ml	biert	(48,0 %)			n =10	(72,4 %)			n =10	(87,7 %)			n =11
Fructose 30 %	Darmangebot	109,74mg	35,18	14,35		148,53mg	34,90	11,64		174,54mg	24,83	7,85	
Thyroxin	davon resor-	28,59mg	15,75	6,42	15,18	99,39mg	39,74	13,25	29,52	125,1 mg	20,47	6,47	14,25
390 mg in 1,3 ml	biert	(26,1 %)			n = 7	(66,9 %)			n =10	(71,6 %)			n =11

x) Die Kontrollwerte für die Glucose- und Fructoseresorption wurden der Arbeit von Förster (15) entnommen, der - mit Ausnahme der Hormonapplikation - die gleichen Versuchsbedingungen anwandte.

TABELLE III

Änderung des Darmangebotes in mg unter Hormoneinfluß verglichen mit den Normalwerten von Förster (15)

	15 min	30 min	60 min
Cortison			
Glucose	+ 23,75	+ 11,20	+ 50,80
Fructose	+ 33,37	- 11,27	+ 1,16
Thyroxin			
Glucose	+ 25,25	+ 78,45	+ 14,87
Fructose	+ 19,84	+ 22,63	- 28,36

TABELLE IV

Änderung der Glucose- bzw. Fructoseresorption in mg und Prozent unter Cortisoneinfluß verglichen mit den Normalwerten von Förster (15)

	15 min	30 min	60 min
Glucose			
Resorption in Prozent des Angebotes	+ 17,40	+ 11,70	+ 3,20
Resorption in mg	+ 41,70	+ 31,60	+ 66,15
Fructose			
Resorption in Prozent des Angebotes	+ 11,60	+ 20,30	+ 26,30
Resorption in mg	+ 26,58	+ 17,48	+ 54,23

TABELLE V

Änderung der Glucose- bzw. Fructoseresorption in mg und Prozent unter Thyroxineinfluß verglichen mit den Normalwerten von Förster (15)

	15 min	30 min	60 min
Glucose			
Resorption in Prozent des Angebotes	+ 14,10	+ 0,10	+ 4,20
Resorption in mg	+ 36,40	+ 58,35	+ 26,75
Fructose			
Resorption in Prozent des Angebotes	- 10,30	+ 14,80	+ 10,20
Resorption in mg	- 4,11	+ 33,89	+ 0,20

TABELLE VII

Die Resorption 5 %iger Glucose- und Fructoselösungen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte unter Einfluß von Cortison und Thyroxin.

Volumen der Perfusionslösung: 60 ml
Verabreichte Zuckermenge: 3000 mg
Versuchsdauer: 60 min

	n	Durchschnittliches Gewicht der Ratten	Resorption in mg	$s_{\bar{x}}$(mg)	$2s_{\bar{x}}$(mg)	Resorption in Prozent	$s_{\bar{x}}$(%)	$2s_{\bar{x}}$(%)	Wiedererhaltene Flüssigkeitsmenge in Prozent des Ausgangswertes
Glucose x) Kontrolle	13	204	392,1	32,43	70,11	13,07	1,081	2,337	88,0
Glucose Cortison	13	193	341,25	24,27	52,44	11,381	0,809	1,748	94,51
Glucose Thyroxin	11	190	557,4	42,309	93,15	18,58	1,410	3,105	89,7
Fructose x) Kontrolle	17	192	211,5	25,995	54,87	7,05	0,866	1,829	99,0
Fructose Cortison	8	192	269,25	18,84	44,52	8,975	0,628	1,484	95,4
Fructose Thyroxin	10	180,5	275,1	57,201	127,44	9,17	1,906	4,248	100,3

x) Als Kontrollwerte für die Glucose- und Fructoseresorption wurden die von Mehnert, Förster und Mitarbeiter (39) unter den gleichen Versuchsbedingungen gewonnenen Ergebnisse verwandt.

TABELLE VI

Die Resorption 1 %iger Glucose- und Fructoselösungen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte unter Einfluß von Cortison und Thyroxin.

Volumen der Perfusionslösung: 60 ml
Verabreichte Zuckermenge: 600 mg
Versuchsdauer: 60 min

	n	Durchschnittliches Gewicht der Ratten	Resorption in mg	$s_{\bar{x}}$(mg)	$2s_{\bar{x}}$(mg)	Resorption in Prozent	$s_{\bar{x}}$(%)	$2s_{\bar{x}}$(%)	Wiedererlangte Flüssigkeitsmenge in Prozent des Ausgangswertes
Glucose x) Kontrolle	20	200,2	217,71	9,75	20,376	36,285	1,625	3,396	62,1
Glucose Cortison	10	200,0	158,94	10,896	24,251	26,49	1,816	4,049	42,7
Glucose Thyroxin	8	218,0	250,8	23,244	52,668	41,8	[illegible]	[illegible]	74,2
Fructose x) Kontrolle	10	209,0	91,74	11,29	24,948	15,29	1,97	4,153	[illegible]
Fructose Cortison	12	185,5	36,66	5,039	12,851	6,11	0,830	1,845	[illegible]
Fructose Thyroxin	7	216	60,84	6,369	14,805	10,14	1,041	2,467	[illegible]

x) Als Kontrollwerte für die Glucose- und Fructoseresorption wurden die von Mehnert, Förster und Mitarbeitern [illegible] unter den gleichen Versuchsbedingungen gewonnenen Ergebnisse verwandt

TABELLE VIII

Verhalten der Nüchternwerte der Blutglucose in mg % während siebentägiger Injektionen von Cortison und Thyroxin.

	n	Ausgangswert	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag
Kontrolle	3	88,0	78,1	100,6	108,9	104,6	91,2	83,3
Cortison	4	78,0	99,53	110,5	112,5	125,4	118,3	141,7
Thyroxin	4	92,2	95,3	99,06	87,6	109,5	101,9	116,8

TABELLE IX

Blutglucosewerte in mg % zu Beginn und am Ende einer einstündigen Dünndarmperfusion 1 % iger bzw. 5 % iger Glucoselösungen unter dem Einfluß von Cortison und Thyroxin (verglichen mit den Werten von Kontrolltieren, die keine Hormone erhielten).

	Glucose 1 % (600 mg in 60 ml)			Glucose 5 % (3000 mg in 60 ml)		
	Ausgangswert		Wert nach 60 min	Ausgangswert		Wert nach 60 min
Kontrolle	79,87	n=6	256,5	95,71	n=7	481,75
	$s_{\bar{x}}$ = 5,173		$s_{\bar{x}}$ = 27,17	$s_{\bar{x}}$ = 9,43		$s_{\bar{x}}$ = 21,04
	$2s_{\bar{x}}$ = 12,67		$2s_{\bar{x}}$ = 66,91	$2s_{\bar{x}}$ = 22,29		$2s_{\bar{x}}$ = 49,85
Cortison	163,03	n=7	484,9	105,2	n=6	501,6
	$s_{\bar{x}}$ = 17,78		$s_{\bar{x}}$ = 8,04	$s_{\bar{x}}$ = 7,632		$s_{\bar{x}}$ = 35,01
	$2s_{\bar{x}}$ = 42,12		$2s_{\bar{x}}$ = 19,02	$2s_{\bar{x}}$ = 19,62		$2s_{\bar{x}}$ = 90,17
Thyroxin	87,97	n=8	257,7	84,6	n=6	418,33
	$s_{\bar{x}}$ = 12,11		$s_{\bar{x}}$ = 15,78	$s_{\bar{x}}$ = 5,539		$s_{\bar{x}}$ = 16,04
	$2s_{\bar{x}}$ = 27,99		$2s_{\bar{x}}$ = 36,39	$2s_{\bar{x}}$ = 13,54		$2s_{\bar{x}}$ = 39,23

Die Blutglucosewerte nach 15, 30 und 45 Minuten wurden nicht statistisch abgesichert und sind - bezogen auf die Ausgangswerte - aus Abbildung III ersichtlich.

TABELLE X

Blutglucose- und Blutfructosewerte in mg % zu Beginn und am Ende einer einstündigen Dünndarmperfusion 1 % iger bzw. 5 % iger Fructoselösungen unter dem Einfluß der Hormone Cortison und Thyroxin (verglichen mit den Werten von Kontrolltieren, die keine Hormone erhielten).

	Fructose 1 % (600 mg in 60 ml)					Fructose 5 % (3000 mg in 60 ml)				
	Ausgangswerte			Werte nach 60 min		Ausgangswerte			Werte nach 60 min	
	Glucose	Fructose		Glucose	Fructose	Glucose	Fructose		Glucose	Fructose
Kontrolle	93,12	5,83	n=4	207,75	11,0	71,75	3,25	n=4	263,12	22,25
	$s_{\bar{x}}$ = 11,21			$s_{\bar{x}}$ = 10,716		$s_{\bar{x}}$ = 3,945			$s_{\bar{x}}$ = 27,50	
	$2s_{\bar{x}}$ = 31,14			$2s_{\bar{x}}$ = 29,89		$2s_{\bar{x}}$ = 7,92			$2s_{\bar{x}}$ = 76,48	
Cortison	170,36	9,1	n=5	429,5	12,44	128,85	7,5	n=4	522,0	24,15
	$s_{\bar{x}}$ = 10,60			$s_{\bar{x}}$ = 24,95		$s_{\bar{x}}$ = 2,554			$s_{\bar{x}}$ = 38,835	
	$2s_{\bar{x}}$ = 27,22			$2s_{\bar{x}}$ = 38,89		$2s_{\bar{x}}$ = 7,09			$2s_{\bar{x}}$ = 107,9	
Thyroxin	109,3	8,3	n=6	193,4	11,4	80,6	5,3	n=8	206,4	17,1
	$s_{\bar{x}}$ = 6,915			$s_{\bar{x}}$ = 14,377		$s_{\bar{x}}$ = 5,955			$s_{\bar{x}}$ = 18,65	
	$2s_{\bar{x}}$ = 16,90			$2s_{\bar{x}}$ = 35,21		$2s_{\bar{x}}$ = 13,72			$2s_{\bar{x}}$ = 43,05	

Die Blutglucosewerte nach 15, 30 und 45 Minuten wurden nicht statistisch abgesichert und sind - bezogen auf die Ausgangswerte - aus Abbildung IV ersichtlich. Ebenso wurde auf die statistische Absicherung der Blutfructosewerte verzichtet, da sie nie 25 mg % überschreiten.

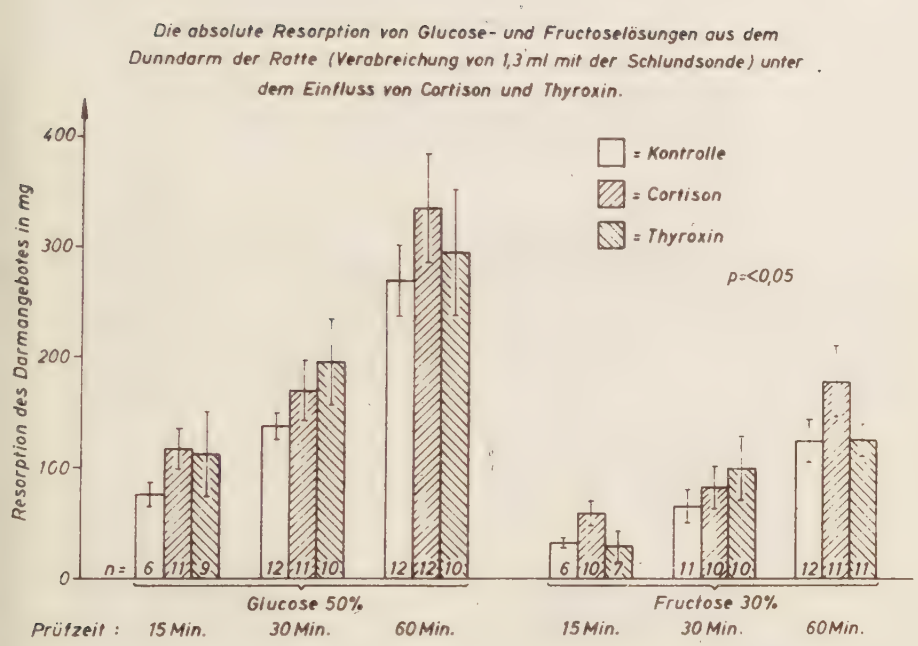
Die absolute Resorption von Glucose- und Fructoselösungen aus dem Dünndarm der Ratte (Verabreichung von 1,3 ml mit der Schlundsonde) unter dem Einfluss von Cortison und Thyroxin.
Resorption des Darmangebotes in mg
400
300
200
100
0
= Kontrolle
= Cortison
= Thyroxin
p=<0,05
n = 6 11 9 12 11 10 12 12 10 6 10 7 11 10 10 12 11 11
Glucose 50%
Fructose 30%
Prüfzeit : 15 Min. 30 Min. 60 Min. 15 Min. 30 Min. 60 Min.

Abbildung I

Die Resorption 1%iger und 5%iger Glucose- und Fructoselösungen aus dem perfundierten Dünndarm der Ratte unter dem Einfluss von Cortison und Thyroxin.

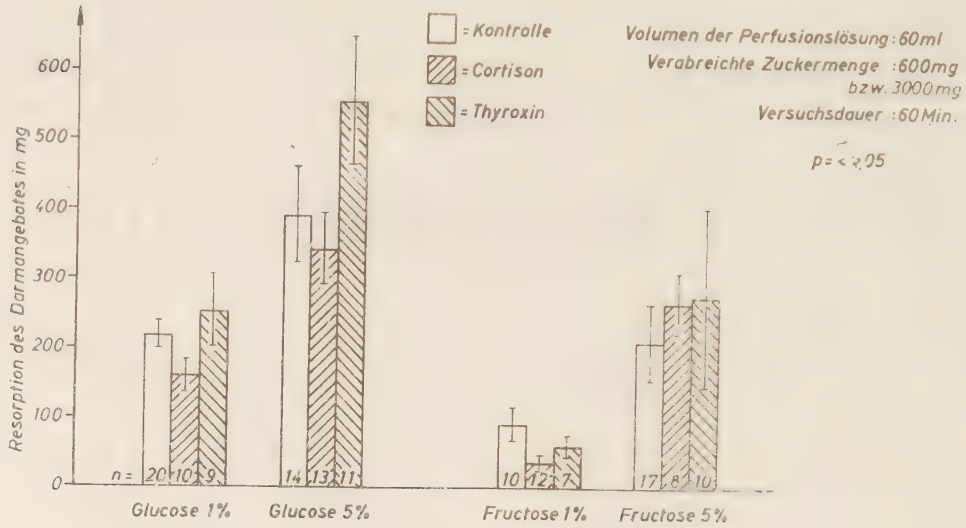

Abbildung II

Anstieg der Blutglucose in mg% gegenüber den Ausgangswerten bei Dünndarmperfusion 1%iger und 5%iger Glucoselösungen mit und ohne vorherige Verabreichung von Cortison und Thyroxin.

Cortison : siebentägige Verabreichung von 5mg/Tag subcutan
Thyroxin : siebentägige Verabreichung von 0,1mg/Tag subcutan
Kontrolle: keine Hormonverabreichung

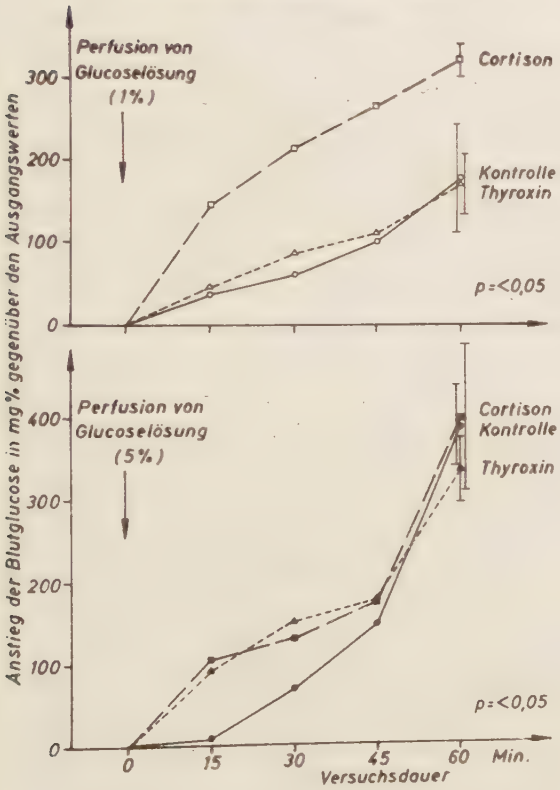

Abbildung III

Anstieg der Blutglucose in mg % gegenüber den Ausgangswerten bei Dünndarmperfusion 1%iger und 5%iger Fructoselösungen mit und ohne vorherige Verabreichung von Cortison und Thyroxin.

Die Blutfructosewerte übersteigen nie 5mg% und wurden deshalb nicht berücksichtigt

Cortison : siebentägige Verabreichung von 5mg/Tag subcutan

Thyroxin : siebentägige Verabreichung von 0,1 mg/Tag subcutan

Kontrolle : keine Hormonverabreichung

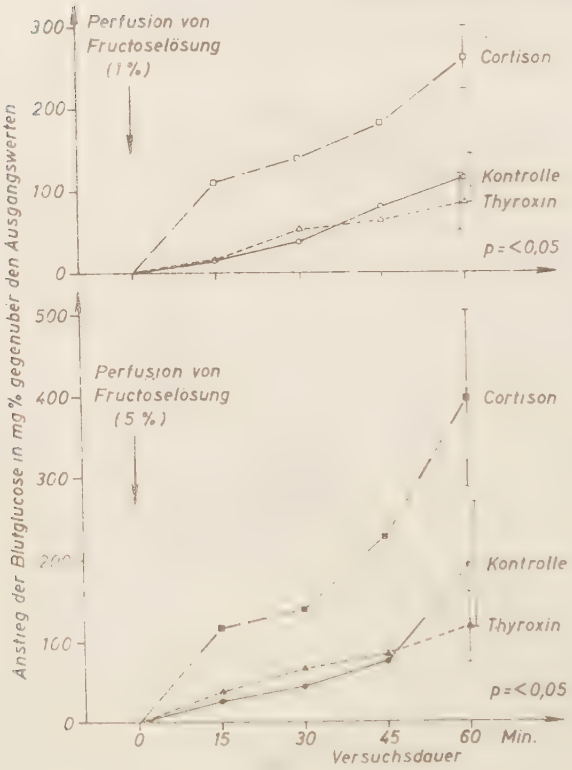

Abbildung IV

IV. DISKUSSION

A. Besprechung der nach Verabreichung von Cortison erzielten Ergebnisse

1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums.

Auf den Einfluß der Nebennierenrinde auf die Resorption wurde zum ersten Male von Verzar und seiner Schule aufmerksam gemacht, ausgehend von den Beobachtungen von Wilbrandt und Lengyel (61). Es konnte gezeigt werden, daß bei direkter Verabreichung von 5,4 % iger Glucose in den Darm bei adrenalektomierten Ratten nur 41 % Glucose pro Zeiteinheit im Vergleich zu 71 % bei normalen Ratten resorbiert wurden. Da eine derartige Differenz bei Verwendung von Xylose nicht gefunden wurde, nahm Verzar an, daß die Nebennierenrindenhormone die Resorption selektiv in der Darmschleimhaut beeinflussen. Auf Grund der Beobachtung, daß Nebennierenrindengesamtextrakte die Glucoseresorption bei adrenalektomierten Ratten praktisch normalisieren, wurde hingegen später von Clark und Mackay (10) darauf hingewiesen, daß es sich hierbei nicht um eine direkte Wirkung der corticalen Hormone auf die Darmmucosa handelt, sondern daß offenbar auch eine Beziehung zum Mineralstoffwechsel besteht. Das veranlaßte die bereits in der Einleitung dieser Arbeit erwähnten Autoren, die Wirkung einzelner Hormone der Nebennierenrinde auf die Glucoseresorption zu prüfen.

Gyökössy und Mitarbeiter (17, 26) wandten eine Methode an, bei der sie durch Laparotomie die Magenentleerung ausschalteten. Nach Auswaschung des Darmes leiteten sie 5 ml isotonischer (5,4 % iger) Glucoselösung in den Darm ein und bestimmten nach 30 Minuten die restliche dort verbliebene Glucose. Sie erhielten bei Tieren mit intakten Nebennieren folgende Ergebnisse:

Injektionen von 1,5 mg Cortison über fünf Tage zeigten keine Wirkung, während 2,5 mg des Hormons über fünf Tage zu einer Hemmung der Glucoseresorption führen. Bei adrenalektomierten Tieren, für die sich ein Abfall der Glucoseresorption auf etwa die Hälfte der Normalwerte ergab, zeigte 1 mg Desoxycorticosteron über fünf Tage keine restituierende Wirkung. Nach 1,5 bis 2,5 mg Cortison wurde bereits eine gewisse Restitution der Glucoseresorption erreicht, die nach Verabreichung von 1 mg Desoxycorticosteron kombiniert mit 2,5 mg Cortison über die Normalwerte hinaus ansteigt. ACTH in der Dosierung von 1 bis 3 mg / 100 g Körpergewicht i.v. wirkt auf die Zuckerresorption in bedeutendem Maße beschleunigend. Gyökössy schließt aus seinen Ergebnissen, daß für eine normale Glucoseresorption eine ausreichende Phosphataseaktivität der Mucosazellen des Darms nötig ist, die nach Nebennierenexstirpation durch Cortison wieder hergestellt werden kann (41, 55). Außerdem hält der Autor ein normales Jonenmilieu für wichtig; das sieht es einmal durch die vollrestituierende Wirkung von Desoxycorticosteron und Cortison, zum anderen durch die resorptionssteigernde Wirkung von ACTH bestätigt, die er auf eine generalisierende Stimulierung der Nebennierenrinde zurückführt (46). Die Hemmwirkung des Cortisons kann nicht geklärt werden, obwohl bereits vorher schon einige Hinweise dafür gegeben wurden (12, 29).

Capelli untersuchte in drei Arbeiten die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die Glucoseresorption. Bei mit Aether anästhisierten Ratten werden bei ähnlicher Methode, wie von Gyökössy angegeben, 8 ml einer isotonischer Glucoselösung direkt in den Dünndarm eingeleitet; dann wird der Darm am Pylorus und an der Ileocoecalklappe abgebunden. Nach einer Stunde werden die Ratten getötet, der Dünndarm in aqua destillata ausgewaschen und die nicht resorbierte Glucose bestimmt. In seiner ersten Arbeit erhielt Capelli durch 4 mg Desoxycortocosteron bei den nach Adrenalektomie auf 50 % der normalen Glucoseresorption abgefallenen Werte eine Restitution auf 80 %. Mit Cortison (1 mg täglich über sechs

Tage) wurde eine Normalisierung auf 98,7 % der Normalwerte erhalten. Ähnlich wie Gyökössy weist er darauf hin, daß eine ausreichende Einwirkung von Mineralo- und Glucocorticoiden nötig ist, um eine normale Glucoseresorption zu gewährleisten. In einer zweiten Arbeit behandelte Capelli Ratten mit 3 mg Cortison pro Tag und prüfte die Resorption am dritten, sechsten und neunten Tag nach Beginn der Behandlung. Am neunten Tag wurden die Injektionen eingestellt; die Glucoseresorption wurde ferner am zweiten bis sechsten Tag, am zehnten und am 20. Tag geprüft. Der Autor beobachtete nach Ende der Cortisonapplikation eine deutliche Atrophie der Nebennieren mit einem Gewichtsverlust von etwa 4 mg gegenüber normalen Nebennieren. Es zeigte sich ein deutlicher Abfall der Glucoseresorption etwa drei bis fünf Tage nach Einstellung der Behandlung und im Laufe von 20 Tagen ein langsamer Anstieg in die Nähe der Normalwerte. Die Resorptionswerte der mit Cortison behandelten Ratten bewegten sich, von einem leichten Anstieg zu Beginn der Injektionen abgesehen, zwischen denen der Kontrolltiere und denen der adrenalektomierten Ratten. Capelli betont, daß eine ausreichende Funktion der gesamten Nebenniere für eine normale intestinale Resorption nötig ist. In einer dritten Arbeit wird nach derselben Methode die Wirkung von Cortison und Prednison an adrenaektomierten Ratten festgestellt. Bei einer Dosierung von 5 mg über sechs Tage wird eine völlige Wiederherstellung der Glucoseresorption gefunden. Bei Dosen von 1 mg, 2 mg und 5 mg Cortison oder Prednison zeigt sich keine unterschiedliche Wirkung der Hormone auf die Glucoseresorption, jedoch wird eine deutliche Proportionalität zwischen der injizierten Menge und dem Effekt im Sinne eines Anstiegs der Resorption deutlich. Hier zeigt sich bereits ein Widerspruch zu den oben erwähnten Arbeiten, wonach mineralo- und glucocorticoide Wirkung für eine normale Glucoseresorption nötig sind; denn auch Prednison, dem nur noch eine sehr geringe mineralocorticoide Wirkung zukommt, bewirkt ebenso wie das Cortison eine volle Wiederherstellung der Glucoseresorption. Auf

einen doch wesentlich komplexeren Mechanismus deutet hin, daß eine Dosierung von 0,5 mg Cortison, wie auch 0,5 mg Prednison keine Wirkung zeigt, während bei kombinierter Verabreichung die Zuckerresorption über den mit einer Dosis von 2 mg Cortison oder Prednison erhaltenen Wert ansteigt.

Ein spanischer Arbeitskreis unter Vidal-Sevilla (58, 59) führte Experimente zur Bestimmung der Glucoseresorption an adrenalektomierten Ratten und an Normaltieren aus. Am Darm wurde eine Eintritts- und Abflußkanüle angebracht; dann wurden 10 ccm 5,4 %ige Glucoselösung infundiert. Nun wurden jeweils sechs Resorptionsprüfungen von 15 Minuten Dauer mit etwa 5 Minuten Abstand an demselben Tier vorgenommen. Der Darm wurde jeweils mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und die verbliebene Glucose bestimmt. Cortison wurde jeweils nach der zweiten und dritten Resorptionsprüfung in einer Dosierung von 0,5 mg bis 5 mg gegeben. Die Methode ist deshalb interessant, weil es sich hier im Gegensatz zu den früher angeführten Arbeiten um einen ausgesprochenen Kurzzeitversuch hinsichtlich der Injektion von Cortison und auch der Resorptionsprüfung handelt. Der Autor kommt zu dem Ergebnis, daß die Verwendung von Cortison die fortschreitende Abnahme der Resorption, die er im Laufe der sechs Resorptionsprüfungen bei adrenalektomierten Ratten erhielt, nicht verhindern konnte. Bei Normaltieren werden die Werte der Glucoseresorption auch nach Injektionen von Cortison nicht verändert. Der Autor weist darauf hin, daß die erhaltenen Ergebnisse mit denen seiner früheren Arbeit (59) übereinstimmen. Bemerkenswert ist noch, daß Vidal-Sevilla bei adrenalektomierten Tieren eine doppelt so große Abweichung des Mittelwertes und eine viermal so große Streuung wie bei Normaltieren findet. Es zeigen sich bei diesen Ratten während der fortschreitenden Resorptionsuntersuchungen Cyanose und andere Zeichen peripherer Zirkulationsstörungen. Nach der sechsten Resorptionsprüfung starben die meisten Tiere spontan. Die Applikation

von Cortison konnte die Entwicklung dieser Symptome nicht verhindern und hatte keine Auswirkung auf die Lebensdauer.

In einer früheren Arbeit (59) des Autors wurde bereits darauf hingewiesen, daß der auch bei dieser Methode erhaltene Abfall der Resorptionsfähigkeit nach Adrenalektomie um 50 % nicht direkt auf einen Funktionsausfall der Nebennierenrinde und auch nicht auf einer Entgleisung des Mineralstoffwechsels, sondern auf einem Schockstatus, bedingt durch die Untersuchungstechnik, beruhen kann. Durch eine Behandlung mit Nebennierenrindenhormonen kann möglicherweise die Neigung adrenalektomierter Ratten zum Schock ausgeglichen werden. Um diese infolge der Operation entstehenden Fehlermöglichkeiten, die schon frühere Autoren zur Annahme eines direkten Einflusses der Nebenniere auf die Resorption geführt hatten (30, 31, 37, 55, 56), zu vermeiden, entschlossen wir uns, bei unseren Versuchen auf die Adrenalektomie zu verzichten. Vielmehr hielten wir es für wichtiger, Versuche mit unbehandelten Tieren, die in der bisherigen Literatur weniger Erwähnung finden, durchzuführen, dafür aber gegebenenfalls verschiedene Methoden der Resorptionsprüfung zu verwenden.

2. Besprechung der eigenen Ergebnisse.

Die mit der Methode der Schlundsonde erhaltenen und statistisch ausgewerteten Ergebnisse der Untersuchungen, die sich mit dem Einfluß des Cortisons auf die Resorption von Glucose und Fructose beschäftigen, sind aus Tabelle II ersichtlich. Es darf in diesem Zusammenhang noch einmal darauf hingewiesen werden, daß das Hormon über einen Zeitraum von sieben Tagen hoch dosiert verabreicht wurde, und daß es sich demnach weder um eine einmalige Cortisonbelastung noch um einen ausgesprochenen Langzeitversuch mit der Möglichkeit der Entstehung eines Sterioddiabetes gehandelt hatte. Die Dosis von 5 mg pro die, ist, wie wir aus der verfügbaren Literatur entnehmen konnten, außer von Cordier und Pérès (8),

die mit extrem hohen Cortisondosen arbeiteten, bis jetzt nur von Capelli für vergleichende Resorptionsuntersuchungen an adrenalektomierten Tieren verwendet worden (7); sie wurde gewählt, um eine sichere Veränderung der Stoffwechsellage zu erhalten. Wie aus Tabelle VIII zu ersehen ist, wurde während der täglichen Injektionen von Cortison ein Anstieg des Nüchternblutzuckers ("wahre Glucose") von 78 mg % bei Beginn des Versuches auf 142 mg % am achten Tag gefunden.

Die Ergebnisse der Resorptionsprüfungen wurden mit den von Förster (15) an Normaltieren gewonnenen Resultaten verglichen, sie sich bei sonst gleicher Versuchsanordnung ergeben hatten, ohne daß jedoch Cortison verabreicht worden war. Tabelle II, III, und IV zeigen die Unterschiede in der Glucose- und Fructoseresorption nach Cortisonbehandlung. Aus Tabelle III ist zu ersehen, daß bei Prüfung der Glucoseresorption die Magenentleerung von der Hormonapplikation deutlich beeinflußt wird. Dies gilt ganz besonders für die wichtigste Prüfzeit von 60 Minuten, bei der die Cortisontiere von den durch die Schlundsonde angebotenen 650 mg Glucose eine im Durchschnitt um 51 mg größere Zuckermenge an den Darm abgeben, als die Kontrolltiere. Eine Erklärung dieses Effektes wäre unter Umständen darin zu suchen, daß Cortison - wie allgemein bekannt - die Magensaftsekretion verstärkt, zu einer rascheren Verdünnung der hypertonischen Zuckerlösung im Magen führt und damit eine schnellere Magenentleerung veranlaßt (19). Aus Tabelle IV ist zu ersehen, daß auch die Resorption in Prozent des Darmangebotes, verglichen mit den Normaltieren, eine allerdings nur geringfügige Steigerung erfährt. Beide Faktoren zusammen - erhöhtes Darmangebot und stärkere Resorption aus diesem Darmangebot - ergeben dann die erhöhte Gesamtresorption in mg, deren Werte ebenfalls aus Tabelle IV zu ersehen sind.

Für die Fructose ergeben sich im Hinblick auf das Endresultat - deutliche Steigerung der absoluten Resorption - ähnliche Ergebnisse (siehe Tabelle IV), die jedoch in anderer Weise als die Glucoseresorption von den Einzelfaktoren beeinflußt werden. Die erhöhte Gesamtresorption der

Fructose unter Cortisongaben wird nämlich deutlich mehr von der erhöhten prozentualen Resorption des Darmangebotes, als von der Größe dieses Darmangebotes selbst beeinflußt. Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten könnt durch folgende Überlegung gegeben werden: Bei der Glucose handelt es sich um einen rascher resorbierbaren Zucker als bei der Fructose (siehe Tabelle II). Das von der Resorptionsgeschwindigkeit abhängige Darmangebot, das bei rasch resorbierbaren Zuckern stets erhöht ist, ist deswegen für die Glucose besonders groß. Bei der langsamer resorbierbaren Fructose hingegen wirkt sich möglicherweise die cortisoninduzierte Erhöhung der Resorptionsgeschwindigkeit nicht so stark aus, daß es zu einer Beeinflussung der regulierenden Tätigkeit der Magenentleerung kommt. Das Endresultat, eine gesteigerte absolute Resorption ist für beide Zucker jedenfalls gleich, wobei Untersuchungen an anderen Zuckern unsere Vermutungen über den verschiedenen Einfluß der beiden Faktoren (Magenentleerung und prozentuale Resorption) bestätigen müßten.

Der komplizierte Mechanismus der gegenseitigen Beeinflussung von Resorptionsgeschwindigkeit einer Substanz und der für diese Substanz charakteristischen Geschwindigkeit der Magenentleerung gab Veranlassung zu weiteren Untersuchungen, bei denen ein Faktor - hier der Mechanismus der Magenentleerung - durch die Art der Versuchsanordnung ausgeschlossen worden war. Glucose- oder Fructoselösungen wurden also direkt durch den Darm cortisonbelasteter Tiere perfundiert. Solche Untersuchungen schienen auch deshalb nötig, weil die mit der Schlundsondentechnik erhaltenen Ergebnisse nur bei einzelnen Prüfzeiten eine Signifikanz im Sinne einer unter Cortison gesteigerten Zuckerresorption (siehe Abbildung I und Tabelle I) gezeigt hatten. Gegenüber den anderen bekannten Methoden bietet die Perfusionsmethode vor allem den Vorteil, daß der Prozentgehalt der Versuchslösungen auch bei hohen und niedrigen Konzentrationen konstant gehalten werden kann. Bei in

kleinen Mengen verabreichten Zuckerlösungen, wie sie von den oben erwähnten Autoren und auch von uns bei der Methode der Schlundsonde angewandt wurden, erfolgt je nach Prozentgehalt immer eine Konzentrierung oder eine Verdünnung. Die Versuchsbedingungen werden also entscheidend verändert und die Ausgangsverhältnisse sind nachträglich nur noch schlecht reproduzierbar. Deshalb wurde die von Förster und Mehnert (14) beschriebene Methode angewandt, da sie trotz der unphysiologischen Zuckerapplikation exakte Versuchsbedingungen für diese Fragestellung liefert. Bei den mit Cortison vorbehandelten Tieren (siehe oben) wurden die Ergebnisse mit den bei den Normaltieren gewonnenen Resultaten verglichen (39).

Wie schon vorher erwähnt, wurde für die erste Untersuchung die noch sicher im physiologischen Bereich liegende, d.h. die Darmschleimhaut nicht schädigende Konzentration von 1 % Glucose bzw. 1 % Fructose gewählt. Bei dieser Konzentration kann das schon durch die vorher erwähnten Autoren erhaltene Ergebnis einer deutlichen Hemmung der Glucoseresorption durch Cortison bestätigt werden (siehe Tabelle VI) Das erhaltene Resultat liegt gegenüber dem Normalwert außerhalb der 2 s_x Grenze und kann als signifikant betrachtet werden. Es wurden von 600 mg angebotener Glucose in 60 ml nur 156,9 mg gegenüber 217,7 mg bei den Kontrolltieren resorbiert. Bei der ohnehin schlechter resorbierbaren Fructose zeigt sich ein noch deutlicherer Abfall der Resorption in Prozent und in mg. Diese Ergebnisse die im Gegensatz zu den mit der Schlundsonde erhaltenen stehen, sollten durch die Perfusion von 5 %igen Glucose- bzw. Fructoselösungen endgültig bestätigt werden. Es zeigte sich aber bei Verwendung einer 5 %igen Glucose- bzw. Fructoselösung in 60 ml eine deutliche Erhöhung der Resorptionsgeschwindigkeit im Sinne einer Annäherung an die von unserem Arbeitskreis gefundenen Normalwerte (39) und zwar sowohl bei Glucose, wie auch besonders bei Fructose. Wie aus Tabelle VII zu ersehen, liegt die Hemmung der Glucoseresorption bereits innerhalb des einfachen Streubereiches.

Von den in 60 ml angebotenen 3000 mg Glucose werden bereits 341,2 mg im Vergleich zu 392,1 mg bei Normaltieren resorbiert. In Gegenüberstellung zu den Ergebnissen nach Verabreichung 1 % iger Glucoselösung steigt also, wie bei den Kontrolltieren, die absolute Resorption in mg auf etwa den doppelten Wert (158,4 mg bei 1 % Glucose, 341,2 mg bei 5 % Glucose). Bei den mit der Schlundsondentechnik erhaltenen Ergebnissen zeigt sich, wie schon oben erwähnt, nun sogar ein Anstieg der absoluten Resoprtion in mg gegenüber den von Förster (15) gewonnenen Normalwerten. Die Gründe hierfür wurden bereits diskutiert. Die Steigerung der Resorption bei einer Prüfzeit von 60 Minuten ist allerdings nicht signifikant und liegt nur außerhalb des einfachen Streubereiches (Normaltiere: 270 mg, s_x = 14,7, $2s_x$ = 32,0; cortisonbehandelte Tiere: 336,1 mg s_x = 22,9, $2s_x$ = 50,0). Auf Grund der mit der Perfusionsmethode erhaltenen Ergebnisse ist zu erkennen, daß auch unter Cortisoneinfluß, ähnlich wie bei Normaltieren, bei Verwendung höherprozentiger Lösungen zwar ein steter Abfall der prozentualen Resorption, aber ein Anstieg der absoluten Resorption erfolgt (43, 48). Wenn man dann die mit verschiedenen Methoden gewonnenen Resultate im Einzelnen vergleicht, zeigt sich insofern ein einheitlicher Trend, als bei Verwendung verschiedenprozentiger Lösungen (1 %, 5 %, 50 %) eine langsame Aufhebung der Resorptionshemmung, ja sogar ein Anstieg der Resorptionswerte deutlich wird. Man kann also bei diesen Methoden von einem allmählichen Nachlassen des früher beschriebenen Cortisoneffektes (6, 17, 26) bei Verwendung von Glucoselösungen mit höherem Prozentgehalt sprechen. Die bei der physiologischeren Schlundsondentechnik erhaltene Steigerung der Glucoseresorption in mg unter Cortisoneinfluß ist zu erklären mit einer deutlich gesteigerten Magenentleerung (siehe Tabelle II und III) und außerdem mit einer - trotz der im Magendarmtrakt stattfindenden Verdünnung (19) - deutlich höheren Glucosekonzentration im Darm. Die bei den oben erwähnten Autoren mit isotonischer (5,4 % iger) Glucoselösung

unter Ausschaltung des Magens erhaltene Hemmung der Resorption ist in gleicher Weise zu deuten und steht nicht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen. Die 5,4 % ige Glucoselösung erfährt ebenfalls im Dünndarm eine entsprechende Verdünnung und bewirkt denselben Hemmeffekt der von uns bei Perfusion 1 % iger Glucoselösung gefunden wurde. Wie aus der oben besprochenen Literatur zu ersehen ist, wurde bis jetzt noch nicht auf den Zusammenhang zwischen der Konzentration einer Lösung und der Resorption unter dem Einfluß von Glucocorticoiden hingewi sen.

Gestützt wird unsere Beobachtung auch durch das Verhalten der Fr toseresorption unter Cortisoneinfluß. Bei Verwendung 1 % iger Lösunge stellt sich eine signifikante Hemmung der Resorption ein (siehe Tabelle Die Hemmwirkung des Cortisons auf die Resorption der Fructose ist no ausgeprägter als bei Glucose. Die Perfusion von 5 % iger Fructoselösun gen erbrachte bereits eine geringe Steigerung der Resorption gegenüber den Normalwerten, die jedoch nicht signifikant ist (siehe Tabelle VII). Bei einem Angebot von 3000 mg Fructose steigt also die Resorption bere über die bei Normaltieren gewonnenen Werte (269,2 mg gegenüber 211,5 mg). Der wesentlich größere Anstieg der Resorption der Fructose bei d Schlundsondenmethode hingegen, der im Gegensatz zur Glucoseresorptio bei den 60 - Minutenwerten außerhalb des $2s_{\bar{x}}$ - Bereiches zu liegen kom entspricht dem bei der Glucoseresorption beobachteten Trend. Dabei kommt es bei Zuckerlösungen steigender Konzentration unter Cortisonei fluß bei Fructose zu einer schnelleren Aufhebung der Resorptionshemmu als bei Glucose. Das Cortison scheint also stärker in den Resorptionsmechanismus der Fructose als in den der Glucose einzugreifen. Im Prin zip wird aber der für die Glucoseresorption beschriebenen Weg, beginne mit einer Hemmung der Resorption bei 1 % iger Lösung über eine Annäh rung an die Normalwerte bei 5 % iger Lösung, bis zu einer verstärkten Resorption bei 50 % iger Lösung, in der selben Weise durchlaufen.

Der naheliegende Gedanke, die Wirkung des Cortisons mit Veränderungen der Wasseraufnahme und Wasserabgabe während der Resorption zu erklären ließ sich nicht bestätigen. Wie aus Tabelle VI und VII zu ersehen ist, bewegen sich die Wasserveränderungen durchaus im Bereich der von uns gefundenen Normalwerte. Ob die Glucocorticoide die Phosphorylierungsvorgänge in der Darmschleimhaut während der Resorption beeinflussen, ist unseres Wissens bisher noch nicht eindeutig bewiesen worden ([illegible], 31, 55, 56, 37). An Leberschnitten cortisonbehandelter Ratten konnten Hastings und Renold allerdings keinen die Phosphorylierung beeinflussenden Effekt finden (29). Ob der Analogieschluß, daß demnach unterschiedliche Phosphorylierungsraten unter Cortisoneinfluß während der Resorption keine Rolle spielen erlaubt ist, bleibt vorläufig dahingestellt.

Um einen genaueren Aufschluß über die Cortisonwirkung und dadurch vielleicht auch über den komplizierten Mechanismus der Resorption unter dem Einfluß des Hormons zu erhalten, wurden die Veränderungen des Blutspiegels der Glucose und Fructose während der Perfusion gemessen. Diese Prüfung erschien auch wegen der Vergleichsmöglichkeit zu jenen Ratten, die unter Thyroxineinfluß [illegible] interessant zu sein. Zum Vergleich der verschiedenen Blutglucosewerten wurden in Abbildung III und IV aus den Differenzen zum Ausgangswert bei den einzelnen Prüfzeiten aufgetragen. Die statistisch ausgewerteten Blutglucosewerte in mg % zu Beginn und am Ende der Perfusion cortisonbelasteter Tiere sind aus Tabelle IX ersichtlich. Auf die statistische Absicherung der Zwischenwerte ([illegible], [illegible], 45 Minuten) wurde verzichtet. Wie schon oben erwähnt, konnte durch Cortison im Laufe der vorbereitenden Injektionen über acht Tage eine deutliche Änderung der Stoffwechsellage im Sinne einer Erhöhung der Nüchternblutglucose erzielt werden; bei der Belastung mit mit Glucose und Fructose durch den Darm kommt es dann zu einem stärkeren Anstieg der Blutglucose.

Bei Verwendung 1 % iger Glucoselösung zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Blutglucose (siehe Abbildung III) gegenüber den Kontrolltieren, die nach

derselben Methode perfundiert worden waren. Bemerkenswert ist, daß die Kurve der Bluglucose bei Perfusion einer 5 % igen Lösung nicht sofort über die mit 1 % iger Glucoselösung erhaltenen Wert hinausgeht, sondern allmählich ansteigt und erst nach 45 Minuten die Kurve, die bei Verwendung 1 % iger Glucoselösung erhalten wurde, überschreitet. Die bei 5 % iger Lösung nach 15 Minuten auftretende Plateaubildung spricht für eine beträchtliche Mobilisierung der körpereigenen Insulinreserven, die jetzt, trotz der besseren Resorptionsverhältnisse, die Blutzuckerwerte für kurze Zeit annähernd konstant halten können. Nach Erschöpfung der B-Zellen des Pankreas kommt es aber dann zu einem steilen Anstieg der Blutglucosekurve. Die deutliche Veränderung der Stoffwechsellage unter dem Einfluß der Steroidhormons im Sinne einer erhöhten Gluconeogenese, die von Welt und Mitarbeiter in vivo gezeigt wurde (62) und einer verminderten Glucoseutilation, wird aus Abbildung III deutlich. Die Glucosekurve bei Perfusion 1 % iger Glucoselösung zeigt ein beträchtlich höheres Niveau als die der unbehandelten Kontrollratten. Dies stimmt mit der experimentell gefundenen und klinisch bestätigten Erfahrung verminderter Glucosetoleranz bei Zuckerbelastung unter dem Einfluß von Steroidhormonen überein. Bei Verwendung 5 % iger Glucoselösung ist dieser signifikante Unterschied zwischen cortisonbelasteten Tieren und den Kontrolltieren nicht mehr vorhanden. Zwar zeigt sich bei den Zwischenwerten noch eine Steigerung der Blutglucosewerte gegenüber denen der Kontrollratten, jedoch ist nach 60 Minuten eine Annäherung auf praktisch den gleichen Endwert festzustellen (siehe Abbildung III). Da auch unter Thyroxineinfluß ähnlich hohe Blutglucosewerte erreicht werden, kann bei dieser Zuckerbelastung bereits auf eine weitgehende Erschöpfung des regelnden Mechanismus der Blutglucose geschlossen werden. Einschränkend ist allerdings festzustellen, daß in der Abbildung III nur die Blutglucosedifferenzen zum Ausgangswert berücksichtigt werden, daß aber die cortisonbelasteten Tiere von vorneherein erhöhte Ausgangswerte aufweisen (Tabelle IX).

Kann die Beeinflussung der Resorption durch Cortisongaben mit diesem diabetogenen Effekt des Steroids erklärt werden? Untersuchungen von Hobsley und Le Quesne (21) scheinen diese Vermutung nahe zu legen. Diese Autoren stellten bei Untersuchungen zur Ursache des Dumpingsyndroms fest, daß besonders solche Patienten, die eine pathologische Glucosebelastungskurve mit überhöhten Werten und einem langsamen Blutzuckerabfall aufwiesen, verstärkte Dumpingbeschwerden hatten. Die Autoren erklären dies mit dem Wegfall eines ausreichenden Diffusionsgefälles zwischen der Glucosekonzentration im Dünndarm und in den Darmgefässen. Es bliebe also eine hohe osmotisch wirksame Glucosekonzentration im Darmlumen lange bestehen. Hierdurch könnten die Dumpingbeschwerden zwanglos erklärt werden. Der für unsere Untersuchungen wichtige Schluß aus den Experimenten von Hobsley und Le Quesne wäre darin zu suchen, daß bei hohen Glucosekonzentrationen im Blut, also bei unseren cortisonbelasteten Ratten, eine verzögerte Glucoseresorption einsetzt. In der Tat wurde ja auch bei der Perfusion von Glucoselösungen eine solche Hemmung der Glucoseresorption beobachtet. Gegen eine derartige Erklärung der Hemmung der Resorption infolge Cortisongaben sprechen jedoch verschiedene gewichtige Gründe:

a) Die Hemmung der Glucoseresorption nach Verabreichung von Cortison läßt sich nur bei einzelnen, keineswegs bei allen Konzentrationen beobachten.

b) Der von uns beschriebene Trend der unterschiedlichen Beeinflussung der Resorption durch Cortison läuft den Vorstellungen von Hobsley und Le Quesne entgegen; denn gerade bei Verabreichung niedriger Glucosekonzentrationen, die natürlich im Endeffekt zu einem geringeren Blutglucoseanstieg führen, findet sich eine stärkere Resorptionshemmung für Glucose.

c) Andere Autoren (45) hatten gefunden, daß es bei alloxandiabetischen Tieren, also bei hohen Blutzuckerwerten, zu einer gesteigerten Zuckerresorption kommt. Dieser Effekt wurde damit geklärt, daß unter Insulinmangel ein erhöhter Glucosebedarf für den Organismus besteht und deshalb der Zucker auch rascher resorbiert wird.

d) Da es sich bei der Glucose um einen aktiv resobierten Zucker handelt, ist man wohl sowieso nicht berechtigt, von einem " Diffusionsgefälle " zwischen Darminhalt und Blut der Darmgefäße zu sprechen.

In Abbildung IV wurden nur die Werte für die Blutglucose aufgetragen, da die Fructosewerte nur bei Perfusion 5%iger Lösungen und nur nach einem Zeitraum von 60 Minuten eine geringfügige Steigerung erfahren, die jedoch nie über 25 mg % hinaus geht (siehe Tabelle X). Aus Abbildung IV ist der gleichlaufende Anstieg der Glucosekurven bei Perfusion 1 %iger und 5 %iger Fructoselösungen innerhalb der ersten 30 Minuten zu ersehen. Dann erfolgt ein steiler Anstieg der Kurve bei Verabreichung von 5 % Fructose, wie es ja auch nach Gabe von 5 % Glucose der Fall war. Überhaupt finden sich nach Verabreichung von Glucose und Fructose an cortisonbelastete Tiere annähernd gleichartige Verhältnisse im Hinblick auf die gemeinsamen Blutglucosewerte. Es werden zwar bei der Fructoseperfusion nicht , wie aus Abbildung III und IV zu ersehen ist, jene besonders hohen Blutglucosespiegel erreicht, die nach direkter Perfusion von Glucose auftreten, aber die Endwerte der Blutglucose nach Glucose- und Fructoseverabreichung in 1 %iger Lösung zeigen nach 60-minütiger Perfusion den gleichen Unterschied zu den Werten der jeweiligen Kontrolltiere. Der Unterschied der absoluten Blutglucosewerte nach Glucose- bzw. Fructoseperfusion ist leicht erklärbar durch die langsamere Resorption der Fructose. Daß jedoch die Blutglucose nach Fructoseverabreichung überhaupt einen so ausgeprägten Anstieg zeigen, ist erstaunlich, da nach Leuthardt (3), bei Ratten die Umwandlungsrate von Fructose in Glucose in der Darmschleimhaut nur 10 % betragen soll. Für die cortisonbelasteten Tiere war der Blutglucoseanstieg nach Fructoseverabreichung verständlich bzw. nach Ergebnissen von Renold und Mitarbeiter (13) sogar zu erwarten. Diese Autoren stellten nämlich bei Infusionen von Fructose an cortisonbelastete Versuchspersonen fest, daß das sonst insulinunabhängig verwertete Monosaccharid in die Glucoseneubildung mit einbezogen wurde und daß seine Verabreichung unter Glucocortioidwirkung zu

einem stärkeren Anstieg der Blutglucosewerte führte. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, daß sich die Blutglucosewerte unserer Kontrolltiere, die kein Cortison erhielten, aber mit Fructose perfundiert wurden, ebenfalls erhöhten (siehe Abbildung IV und Tabelle X). Der Anstieg der Blutglucose belief sich z.B. bei 1% Fructoseperfusion bei diesen Tieren auf eine Spanne von durchschnittlich 93,1 mg % (Ausgangswert) bis 207,7 mg % (nach 60 Minuten). Dieser den bisherigen Erfahrungen widersprechende Befund ist wohl damit zu erklären, daß schon bei Perfusion niederprozentiger Lösungen dem Organismus große Absolutmengen von Fructose angeboten werden, die dann - auch von Normaltieren - zum großen Teil in Glucose umgewandelt werden.

Schlußfolgerung

Bei den vergleichenden Prüfungen der Glucose- und Fructoseresorption mit und ohne Cortisonbelastung ließen sich demnach folgende Gesetzmäßigkeiten feststellen:

1. Bei Verabreichung der Zucker per Schlundsonde fördert Cortison die Magenentleerung, sodaß (insbesonders Glucose) vermehrt pro Zeiteinheit an den Darm weitergegeben wird. Bei Glucose wurde deswegen nach 15 Minuten und bei Fructosenach 15 und 60 Minuten Prüfzeit eine signifikante Steigerung der absoluten Resorption gefunden.
2. Cortison hemmt bei Perfusion des Rattendarms mit Zuckerlösungen die Resorption niederprozentiger Glucose- und Fructoselösungen.
3. Dieser Hemmeffekt geht bei Verwendung höherprozentiger Konzentrationen für beide Zucker verloren und macht - abhängig von der Konzentration der verabreichten Lösung - sogar einem die Resorption fördernden Effekt des Cortisons Platz. Mit dieser unterschiedlichen Resorptionsbeeinflussung bei verschiedenen Konzentrationen finden auch die bisherigen, sich widersprechende Ergebnisse anderer Autoren ihre Erklärung.
4. Gleichzeitige Messungen der Fructose- und Glucoseblutspiegel während der Darmperfusion lassen keinen Zusammenhang mit dem Einfluß des Cortisons auf die Resorption erkennen.
5. Bei den Blutzuckerbestimmungen fällt neben dem bekannten diabetogenen und gluconeogenetischen Effekt des Cortisons auf, daß auch die Fructoseperfusion bei Normaltieren zu einem erheblichen Blutglucoseanstieg (bei kaum veränderten Blutfructosewerte) führt.

B. Besprechung der nach Verabreichung von Thyroxin erzielten Ergebnisse

1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums.

Seit der grundlegenden Arbeit von Althausen ist man sich darüber einig, daß unter Thyroxineinfluß die Resorption bestimmter Zucker aus dem Gastrointestinaltrakt ansteigt. Der Autor arbeitete vorwiegend mit weiblichen Ratten, denen er 0,1 mg Thyroxin pro 100 g Körpergewicht über zwölf Tage intraperitoneal injizierte. Nach 24-stündigem Hungern wurde den Tieren eine gewisse Menge des zu prüfenden Zuckers, die jeweils sicher die Resorptionskapazität des Darms überschreiten sollte, mit einer Schlundsonde in den Magen appliziert. Nach 60 Minuten wurden die Ratten getötet und die verbliebene Zuckermenge im gesamten Magendarmtrakt bestimmt. Glucose, Galaktose und Xylose wurden in Form 20 % iger Lösungen gegeben. Es wurden folgende Ergebnisse erhalten: Thyroxin steigert die Resorption von Glucose, Galaktose und Xylose im Gastrointestinaltrakt. Die Resorptionsteigerung für Glucose beträgt bei männlichen Ratten 64 %, bei weiblichen 95 % der an Kontrolltieren erhaltenen Werte. Dies wird von Altenhausen mit der gesteigerten Phosphorylierung in den Darmepithelien und mit häufigeren Entleerungen des Magens begründet. Der Unterschied zwischen Glucose und Xylose wird dadurch erklärt, daß Glucose selektiv, wahrscheinlich durch einen Phosphorylierungsprozeß, gemäß der Theorie Verzars (56), durch Steigerung des Diffusiongradienten dieses Zuckers in der Darmmucosa resorbiert wird. Als Beweis hierfür wird die Hemmung der Glucoseresorption durch Phlorizin angeführt, das die Resorption der Glucose bis auf Werte der bekanntlich rein passiv durch Diffusion aufgenommenen Xylose absinken läßt. Diese Annahme wird noch bestätigt durch die ebenfalls gesteigerte Resorption der Galaktose und Oleinsäure, die ebenfalls phosphorilierbar sind, während die Resorption der Aminosäure Alanin nicht beeinflußt wird.

Folgende Faktoren konnten unter anderem als verantwortlich für die erhöhte Glucoseresorption unter Thyroxineinfluß ausgeschlossen werden: Anstieg im Grundumsatz, Erhöhung der Geschwindigkeit der Blutströmung, Hyperperistaltik, häufigere Entleerung des Magens (speziell bei Glucose) und Anstieg der Permeabilität der Darmmucosa. Es erscheint wichtig zu sein, darauf hinzuweisen, daß nach Injektion von Benzedrin die Magenentleerung hyperthyreotischer Ratten sogar bis unter den Normalwert absank, die Resorption der Glucose in Form einer 20 % igen Lösung (über 60 Minuten geprüft) gleich hoch blieb. Die Xyloseresorption fiel dagegen bei Verzögerung der Magenentleerung durch Benzedringaben, trotz der Thyroxinverabreichung, fast bis auf den Normalwert ab. Ausserdem wird festgestellt, daß die Magenentleerung bei normalen und hyperthyreotischen Ratten keinen Einfluß auf die Resorption isotonischer (5,4 % iger) Glucoselösungen hat. Das würde also nach den Ergebnissen Altenhausens, dessen Versuchsordnung gerade in diesem Punkt einige Widersprüche in sich birgt, dafür sprechen, daß bei Hyperthyreoidismus die Magenentleerung für die schnellere Resorption der Glucose keine Rolle spielt.

Besprechung der eigenen Ergebnisse.

Die Ergebnisse verglichen mit den Resultaten an Kontrolltieren sind aus Tabelle II, III und V zu erkennen. Tabelle III zeigt einen deutlichen Anstieg des Darmangebotes im Laufe der ersten 30 Minuten, während sich nach 60 Minuten nur noch ein um 14,9 mg erhöhtes Darmangebot nachweisen lässt. Wie nach der Cortisonapplikation zeigt sich auch ein erhöhtes Darmangebot, nur daß es unter Thyroxin zu einer schnelleren Magenentleerung kommt und die Spitzenwerte schon nach 30 Minuten erreicht werden. Das steht im Einklang mit dem von Altenhausen erhobenen Befund der verkürzten Leerungszeiten des Magens unter Thyroxineinfluß und mit der klinischen Erfahrung, daß bei einem Drittel aller Hyperthyrotiker

Diarhoeen vorkommen, die man auf eine gesteigerte Peristaltik des Magendarmtraktes zurückführt. Wie aus Tabelle V zu ersehen ist, erfährt auch die prozentuale Resorption eine bei den 30 Minuten-Werten geringfügige und bei den 60 Minuten-Werten deutliche Steigerung. Mit dem erhöhten Darmangebot besonders bei den 30 Minuten-Werten und der gesteigerten prozentuale Resorption bei ebenfalls erhöhtem Angebot nach 60 Minuten Prüfzeit ergibt sich eine gering erhöhte Gesamtresorption der Glucose , die allerdings nur bei einer Prüfzeit von 30 Minuten statistisch signifikant zu sichern ist (siehe Tabelle II und Abbildung I)

Bei der Fructose wird gegenüber der Glucose ebenfalls in den ersten 30 Minuten ein - wenn auch viel geringerer - Anstieg des Darmangebotes ersichtlich . Nach 60 Minuten Prüfzeit zeigt sich jedoch sogar ein vermindertes Angebot an den Darm. Wie aus Tabelle V zu entnehmen ist, erhält man einen deutlichen Anstieg der prozentualen Resorption nach 30 Minuten bei erhöhtem, und nach 60 Minuten trotz vermindertem Darmangebot. Nur nach 30 Minuten zeigt sich eine Steigerung der absoluten Resorption in mg, während nach 15 Minuten und besonders bei der wichtigsten Prüfzeit nach 60 Minuten die Werte um die Norm schwanken. Es kann demzufolge bestenfalls auch nur für die Versuchsdauer von 30 Minuten von einer Erhöhung der Fructoseresorption unter Thyroxineinfluß gesprochen werden, die aber innerhalb des einfachen Streubereiches zu liegen kommt und nicht signifikant ist. Auf die verschiedenen Faktoren, die die Fructose- und Glucoseresorption beeinflussen, wurde bei Besprechung der Cortisonergebnisse näher eingegangen.

Das Ergebnis Altenhausens einer erheblichen gesteigerten Glucoseresorption unter Thyroxineinfluß kann also nur bedingt (bei der Prüfzeit von 30 Minuten) bestätigt werden. Bei der Fructose muß man auf Grund der Ergebnisse mit der Methode der Schlundsonde zu dem Schluß kommen, daß hier von einer deutlichen Erhöhung der prozentualen oder absoluten Resorption nicht gesprochen werden kann. Es kann aber bereits auf Grund dieser Ergebnisse zu dem eingangs erwähnten Resultat Altenhausens Stellung genommen werden, nämlich einer unter Thyroxineinfluß von der Magenentleerung, also von dem Angebot an den

Darm, unabhängigen, gleich hohen Glucoseresorption. Bei der hier verwendeten clearanceähnlichen Methode, bei der neben der zu prüfenden Substanz die Kontrollsubstanz Kollidon in den Magen appliziert wird, war es möglich, durch getrennte Analyse von Prüf- und Kontrollsubstanz, das Angebot an den Darm exakt zu bestimmen. Wie aus Tabelle III und V zu entnehmen ist, zeigt sich bei Glucose eine deutliche Relation zwischen der Höhe des Darmangebotes auf der einen und der Größe der Resorptionswerte auf der anderen Seite.

Da die Schlundsondenmethode, wie oben beschrieben, keinen eindeutigen Aufschluß über die Resorptionsbeeinflussung des Hormons gibt, wurde auch hier, ähnlich wie bei den mit Cortison vorbehandelten Tiere, die von Förster und Mehnert (14) beschriebene Methode der Perfusion angewandt, bei der der Magen ausgeschaltet ist und die Untersuchungslösungen kontinuierlich durch den Darm geleitet werden. Aus Tabelle VI ist zu ersehen, daß nach Verabreichung von 1 % iger Glucoselösung in 60 ml über eine Stunde die Resorption gegenüber dem Normalwert ansteigt. Von den 600 mg der angebotenen Glucose werden 250,8 mg im Vergleich zu den 217,7 mg der Kontrollratten aufgenommen. Dieser gerade an der Grenze des Streubereiches liegende Wert zeigt noch keine signifikante Erhöhung der Resorption. Bei der Fructose in 1 % iger Lösung verabreicht zeigen sich statistisch gesehen ähnliche Verhältnisse, nur kommt es hier zu einer Hemmung der Resorption. Von 91,7 mg bei Normaltieren resorbierter Fructose zeigt sich bei mit Thyroxin vorbehandelten Ratten ein Abfall der Resorption auf 60,8 mg. Der Wert liegt jedoch, wie aus Tabelle VI ersichtlich ist, nicht ausserhalb der $2 s_x$ Grenze, ist also jedenfalls nicht signifikant. Die Wasserverhältnisse zeigen unter dem Einfluß des Schilddrüsenhormons ebenso wie bei Cortison keine besonderen Veränderungen und brauchen deshalb nicht weiter besprochen zu werden. Zur endgültigen Bestätigung der Vermutung, daß die Glucoseresorption unter Thyroxineinfluß beschleunigt, die Fructoseresorption hingegen nicht beeinflußt wird, wurde noch 5 % ige Glucose- bzw. Fructoselösungen unter sonst gleiche Bedingungen perfundiert. Bei 5 % iger Glucoselösung zeigt sich nunmehr ein

signifikanter Anstieg der Resorption (siehe Tabelle VII). Somit kann also der von Altenhausen erhobene Befund einer gesteigerten Glucoseresorption unter Thyroxineinfluß nur bei Verwendung annähernd isotonischer Glucoselösungen bestätigt werden.

Bei Verabreichung von Fructose in 5 % iger Lösung zeigt sich nur ein geringer Anstieg der Resorption, der statistisch bedeutungslos ist (siehe Tabelle VII). Es konnte also mit der Methode der Schlundsonde, als auch mit der Perfusionsmethode bewiesen werden, daß das Schilddrüsenhormon keinen Einfluß auf die Resorption der Fructose ausübt. Das steht im Gegensatz zu den bei Cortison erhaltenen Ergebnissen. Die Glucoseresorption hingegen wird - weniger deutlich bei der Schlundsondenmethode, aber um so deutlicher bei der Perfusionsmethode- gefördert. Als optimale Konzentration für den Nachweis des Thyroxineinflusses auf die Resorption sind offenbar solche anzusehen, die annähernd isotonisch sind. Wir beobachten demzufolge die Steigerung der Glucoseresorption bei Perfusion mit 5 % igen Lösungen. Die von Altenhausen erzielte Glucosekonzentration im Darm könnte bei Verabreichung 20 % iger Lösungen in den Magen und nachfolgender Verdünnung in einem ähnlichen Bereich gelegen haben. Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kann die Theorie Verzars (56), den resorptionsfördernden Mechanismus des Thyroxins mit einer gesteigerten Phosphorilierung in den Darmepithelien zu erklären, nicht ohne weiteres übernommen werden. Unmittelbar gegen diese Theorie spricht jedenfalls der Befund dieser Arbeit, daß die Fructose, die ebenfalls bei der Resorption phosphoryliert wird, unter Thyroxineinfluß nicht schneller aufgenommen wird.

Auf Grund der gleichen Erwägungen, die bei den cortisonbelasteten Tieren Messungen der Glucose- und Fructosespiegel im Blut veranlassten, wurde auch bei den thyroxinbelasteten Ratten solche Untersuchungen angestellt. Bei Perfusion 1 % iger und 5 % iger Glucoselösungen zeigt sich ein gewisser Anstieg der Blutglucosewerte gegenüber den Werten der Kontrolltiere bei den Prüfzeiten von 15, 30 und 45 Minuten. Bei 5 % iger Glucoselösung ist naturgemäß ein

etwas größerer Anstieg der Blutglucose gegenüber den Kontrollwerten festzustellen, als es bei Perfusion 1 % iger Lösungen der Fall ist. Im Endeffekt kann aber der durch die Thyroxinwirkung zeitweilig erhöhte Blutzuckerspiegel durch die Funktionsreserve des Pankreas nach 60 Minuten etwa auf den Normalwert zurückgeführt werden. Es besteht immerhin die Möglichkeit, daß die erhöhte Resorption einem erhöhten peripheren Glucoseverbrauch unter Thyroxineinfluß zuzuschreiben ist. Dadurch würden sich ähnliche Verhältnisse ergeben, wie sie Papastavrou (45) bei der Glucoseresorption alloxandiabetischer Ratten ermittelte. Auch bei seiner Versuchsanordnung stieg das Ausmaß der Glucoseresorption mit dem erhöhten Glucosebedarf der disbetischen Tiere. Für diese Theorie spricht auch die Tatsache, daß weder Papastavrou bei alloxandiabetischen Ratten noch wir bei thyroxinbelasteten Tieren eine Resorptionssteigerung für Fructose feststellen konnten. Das ist nicht verwunderlich, da in beiden Stoffwechselsituationen lediglich ein Bedarf an Glucose und nicht an der in der Peripherie nur schlecht verwertbaren Fructose besteht.

Nach Perfusion 1 % iger und 5 % iger Fructoselösung schwanken die Blutglucosewerte nur unwesentlich um die bei normalen Ratten erhaltenen Ergebnisse (siehe Abbildung IV). Bemerkenswert ist, daß sich bei Verwendung 1 % iger Fructoselösung keine statistisch fassbaren Veränderung zeigt, während nach Perfusion 5 % iger Fructoselösungen ein - wenn auch nicht signifikanter - Abfall der Blutglucosewerte auftritt (siehe Tabelle X und Abbildung IV). Dies steht im Gegensatz zu den unter Cortisoneinwirkung erhobenen Befunden, deren Höhe natürlich entscheidend von der starken gluconeogenetischen Wirkung des Steroids beeinflußt war. Aus dem oben Gesagten ist also zu schließen, daß das Thyroxin weder auf die Blutglucosespiegel, noch auf die Resorption der Fructose einen Einfluß ausübt, wie er beim Cortison deutlich gemacht werden konnte.

Schlußfolgerung

1. Thyroxin fördert den Mechanismus der Magenentleerung, indem es per Schlundsonde applizierte Zuckerlösung rasch an den Darm weitergibt.
2. Der von Altenhausen beschriebene fördernde Effekt des Thyroxins auf die Glucosereorption ist bei Verwendung annähernd isotonischer Lösungen reproduzierbar.
3. Der unter Thyroxin gesteigerte Glucoseverbrauch in der Peripherie ist möglicherweise als Ursache der rascheren Glucoseresorption anzusehen und äussert sich in einer geringfügigen "Transporthyperglykämie". Mit der Hypothese in Übereinstimmung steht die Tatsache, daß die peripher kaum verwertbare Fructose unter Thyroxineinfluß nicht schneller resorbiert wird.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 211 Ratten wurde mit verschiedener Methodik die Resorption von Glucose und Fructose unter dem Einfluß von Cortison und Thyroxin geprüft. Zu diesem Zweck wurde an 63 Ratten 1,3 ml einer 50 % igen Glucoselösung bzw. an 59 Ratten 1,3 ml einer 30 % igen Fructoselösung mit der Schlundsonde verabreicht. Diese Tiere erhielten vor dem Versuch entweder 7 Tage lang 5 mg Cortison subcutan pro die oder 7 Tage lang 0,1 mg Thyroxin subcutan pro die; die Ergebnisse werden mit Resultaten von Kontrollratten, die keine Hormone erhielten, verglichen. In gleicher Weise wurde bei der Resorptionsprüfung mit der Darmperfusion 1 % iger und 5 % iger Glucose- und Fructoselösungen (Perfusionsdauer eine Stunde) vorgegangen. Bei dieser Versuchsgruppe wurden außerdem Bestimmungen der Blutglucose und Blutfructose vorgenommen.

Es zeigt sich, saß sowohl Cortison als auch Thyroxin die Magenentleerung beschleunigen und in höheren Konzentrationen die absolute Resorption von Glucose fördern. Letzterer Effekt gilt für die Fructoseresorption nur bei cortisonvorbehandelten Tieren. Während der fördernde Effekt des Thyroxins auf die Glucoseresorption bei allen Konzentrationen und mit verschiedener Versuchsanordnung zu beobachten ist, kommt es bei Verabreichung von Zuckerlösungen niederer Konzentrationen bei cortisonvorbehandelten Tieren zu einer Hemmung der Resorption von Glucose und Fructose. Dieser scheinbare paradoxe Effekt des Cortisons auf die Zuckerresorption vermag manche bisher im Schrifttum bestehende Widersprüche zu klären.

Bei den Blutzuckerbestimmungen fällt neben dem bekannten diabetogenen und gluconeogenetischen Effekt des Cortisons auf, daß auch die Fructoseperfusion bei Normaltieren zu einem erheblichen Blutglucoseanstieg (bei kau-

veränderten Fructosewerten) führt.

Der unter Thyroxin gesteigerte Glucoseverbrauch in der Peripherie ist möglicherweise als Ursache der rascheren Glucoseresorption anzusehen und äußert sich in einer geringfügigen "Transporthyperglykämie". Mit dieser Hypothese in Übereinstimmung steht die Tatsache, daß die peripher kaum verwertbare Fructose unter Thyroxineinfluß nicht schneller resorbiert wird.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALTENHAUSEN, T.L., STOCKHOLM, M.:
Am. J. Physiol. 123, 577 (1938)
2. ALTENHAUSEN, T. L.:
Tr. Am.Goiter Ass. 37 (1939)
3. BROITMAN, S. A., SMALL, M. D., VITALE J. J., ZAMCHECK, N.:
Gastroenterology 41, 24 (1962)
4. BENNETT, L. L., APPLEGARTH, LI C. H.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 65, 256 (1947)
5. CAPELLI, V.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 41, 906 (1952)
6. CAPELLI, V., TACCONI, L.:
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 32(9), 1044, (1956)
7. CAPELLI, V., TACCONI, L.:
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 32(9), 1046, (1956)
8. CORDIER, D., PERES, G.:
C. R. Soc. Biol. (Paris) 146, 1195 (1952)
9. CONN, J. W., LOUIS, L. H.:
J. Lab. Clin. Med. 33, 651-661 (1948)
10. CLARK, W. G., MACKAY, E. M.:
Am. J. Physiol. 137, 104 (1942)
11. DORFMAN, R. J. , ROSS, E., SHIPLEY, R. A.:
Endocrinology 38, 178 (1946)
12. DE LUSTIG, E. S., SACERDOTE, F.:
C. R. Soc. Biol. (Paris) 148, 157 (1953)
13. FELBER, J. P. , RENOLD, A. E. and ZAHND, G. R.:
Moderne Probleme der Pädiatrie IV,
S. Karger Basel-New York 467 (1959)
14. FÖRSTER, H., MEHNERT, H.:
Klin. Wschr. 23. 1167 (1963)
15. FÖRSTER, H.: Inaug. Diss. München 1960
16. GRAUER, M.: Endocrinology 30, 474 (1942)

17. GYÖKÖSSY, J., KERTAI, P., LUDANY, G.:
Arch. internat. pharm. dyn., Gand 101(2), 228 (1954)

18. GOLDSTEIN, H. J. and EPSTEIN, N. P.:
J. Biol. Chem. 178, 839 (1949)

19. GRAY, J. J., RAMSAY, C. G., REIFENSTEIN, R.W.:
Am. J. Gastroent. 25 (6), 532 (1956)

20. HASTINGS, B. A., RENOLD, A. E.:
Rec. Progr. in Horm. Res. 381 (1955)

21. HOBSLEY, M., LE QUESNE, L. P.:
Brit. med. J. 147, 1 (1960)

22. HOUSSAY B.A.:
Vitamines and Hormones 4, 187 (1946)

23. HOUSSAY, B.A.:
Rec. Progr. in Horm. Res. 277 (1946)

24. INGLE, D.J.: Endogrinology 29, 649-652 (1941)

25. JOSLIN, E.P., LAHEY, F.H.:
Am. J. Med. Sci. 1, 176 (1928)

26. KERTAI, P., GYÖKÖSSY, J.:
Kiserletes Orvostudomany (Budapest) 7 (4), 373 (1955)

27. KEILIN, D. and HARTREE, E.F.:
Biochem. J. 39, 293 (1945)

28. KESTON, A.S.: Abstr. Amer. Chem. Soc. 130th Meeting 69 C (1956)

29. KERPPOLA W.:
Endocrinology 51, 192 (1952)

30. KJERULF-JANSEN, K.:
Acta. Physiol. Scand. 4, 225 (1942)

31. KUTSCHER, W. UND WÜST, H.:
Z. Physiol. Chem. 273, 235 (1942)

32. LATOTZKI H.:
Endocrinology 40, 53 (1960)

33. LONG, C. N.H., LUKENS, F. D. W.:
J. Exp. Med. 63, 465-490 (1936)

34. LONG, C. N. H., KATZIN, B., FRY, E. G.:
Endocrinology 26, 309 (1940)

35. LEUTHART, F., STUHLFAUTH, K.:
Med. Grundenlagenforschung Bd. III 415 (1960)

36. MASON, H. L.: J. Clin. Endocrinology 8, 190 (1948)

37. MAYERHOF, O., GREEN, H.:
J. Biol. Chem. 183 , 377 (1950)

38. MEHNERT, H., FÖRSTER, H.:
Klin. Wschr. 39, 596 (1961)

39. MEHNERT, H. FÖRSTER, H. und MITARB :
Unveröffentl. Ergeb.

40. MEHNERT, H. (und MAHRHOFER, E.:
Münchn. Med. Wschr. (im Druck) (1964)

41. MOOG, F.: The Anat. Record 4, 113 (1952)

42. MOSELEY, V.: J. Clin. Invest. 26, 11 (1947)

43. MINUTH, H.: Inaug. Diss. München 1964

44. PABST, M. C., SHEPPARD, R., KUIZENGA, M. H.:
Endocrinology 41, 55 (1947)

45. PAPASTAVROU, ST.:
Inaug. Diss. München 1962

46. RALLI, E. P. : Adrenal. Cortex, Transactions of the 4th Conf.
The Josiah Macy Jr. Foundation (1953)

47. ROE, H. J. : J. Biol. Chem. 107, 151 (1934)

48. RUMMERT, H. J.:
Inaug. Diss. München 1964

49. SPRAGUE, R. G., MASON, H. C., POWER, M. H.:
Rec. Progr. in Horm. Res. 6, 318-332 (1950)

50. SCHMIDT, F. H.:
Klin. Wschr. 39, 1244 (1961)

51. SLEIN, M. W. , CORI, G. T., CORI, C. F.:
J. Biol. Chemistry 186, 763 (1950)

52. SCHUBERT, R. UND WERNER, H.;
2. ges. exp. Med. 131, 90 (1959)

53. THORN, G. W., CLINTON, M. :
J. Clin. Endocrinol. 3, 335-344 (1943)

54. TELLER, J. D.:
Abstr. Amer. Chem. Soc. 130th Meeting 69 C (1956)

55. VERZAR, F., SAILER, E. , RICHTERICH, R. :
Helv. Physiol. et Pharm. Acta 10, 231 (1952)

56. VERZAR, F. , MC. DOUGALL, E. J. :
"Absorption from the Intestine"
London, Longmans, Green and Co. (1936)

57. VERNE, J., HEBERT , S.:
C. R. Soc. Biol. (Paris) 101 (4), 189-201 (1954)

58. VIDAL-SEVILLA, S.:
R. esp. Fisiol. 189-201, 101 (4), (1954)

59. VIDAL-SEVILLA, S. :
R. esp. Fisiol. 5, 287 (1949)

60. WILDER, R. M.:
Arch. int. Med. 38, 236 (1926)

61. WILBRANDT, W. UND LENGYEL, C.:
Biochem. Z. 267, 203 (1933)

62. WELT, J. D. , STETTEN, D. Jr., INGLE, D. J.:
J. Biol. Chem. 197, 57 (1952)

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Mehnert
danke ich für die Überlassung des
Themas, für seine Unterstützung
und für sein stetiges Interesse an
dem Fortgang der Untersuchungen.
Außerdem bin ich Herrn Prof. Dr. W. Seitz
zu Dank verpflichtet, daß ich in seiner
Klinik arbeiten durfte.

LEBENSLAUF

Ich, Manfred Haslbeck, wurde am 7.10.1938 als Sohn des Facharztes für innere Krankheiten, Dr. Matthias Haslbeck und seiner Ehefrau Walburga, geb. Geyer in Regensburg geboren. Von 1945 - 1949 besuchte ich die Volksschule in Regensburg. 1949 trat ich in die Oberrealschule Amberg ein. Nach bestandener Reifeprüfung immatrikulierte ich im Herbst 1958 an der Universität Würzburg für das Studium der Medizin. Nach zwei Semestern legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und nach fünf Semestern bestand ich im Frühjahr 1961 die ärztliche Vorprüfung. Seit dem Winter-Semester 1961/62 studiere ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Im Juli 1964 bestand ich hier das medizinische Staatsexamen.

Manfred Haslbeck.